Experimentelle Studien

über

die Wirkung von Giften

auf

erwärmte Kaltblüter.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicinischen Facultät der Universität Rostock

zur Erlangung

der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt

von

Theodor Kulenkamp

aus Lübeck, pract. Arzt.

Rostock.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1891.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553607_0059

Es ist eine schon lange bekannte Thatsache, wie ausserordentlich verschieden eine Reihe von giftigen Substanzen auf Kaltblüter und Warmblüter einwirken. Ziemlich auffallende Unterschiede existiren u. A. bei der Blausäure, die bei Warmblütern Krämpfe (und zwar nicht Erstickungskrämpfe) hervorruft, während Kaltblüter einfach reflexlos werden und ohne Convulsionen sterben. In der Dauer der Krämpfe findet sich ein Unterschied bei der Vergiftung mit Curare; während dieselben für Kaltblüter lange Zeit bestehen, erholen sich die Warmblüter (natürlich bei Anwendung künstlicher Respiration, um einer Erstickung vorzubeugen) weit schneller, und so giebt es noch eine Reihe von Giften, die quantitative oder qualitative Unterschiede in ihrer Wirkung auf Warmblüter oder Kaltblüter zeigen.

Diese Thatsachen legen die Frage nahe, worin die verschiedenartige Wirkung bei den beiden Thierklassen begründet ist, speciell die Frage, ob es hauptsächlich der Temperaturunterschied ist, der die verschiedene Art der Reaction auf Gifte veranlasst, oder ob vorwiegend andere Momente, wie insbesondere Differenzen im anatomischen oder chemischen Bau der Organe in Betracht kommen.

Eine Beantwortung dieser Frage kann auf zwei Wegen versucht werden: einmal, indem man Warmblüter abkühlt, dann, indem man umgekehrt Kaltblüter erwärmt und sie so in Warmblüter verwandelt. Der erste Weg ist schwieriger und bietet geringere Aussicht auf Erfolg deswegen, weil anzunehmen ist, dass es eine viel eingreifendere und die vitalen Vorgänge mehr schädigende

Veränderung ist, wenn man die Temperatur eines Homöothermen herabsetzt, als wenn man diejenige eines Poikilothermen, der gewöhnt ist, sich der umgebenden Temperatur anzupassen, erhöht.

So habe ich auf Anregung und unter Leitung des Herrn Professor O. Nasse versucht festzustellen, inwieweit erwärmte Kaltblüter, und zwar Frösche, auf Gifte in anderer Weise reagiren als ihre dieser Procedur nicht unterzogenen oder gar abgekühlten Genossen.

Die Beobachtungen über die Folgen einer Temperaturveränderung bei Warmblütern und Kaltblütern sind zum Theil schon älter. Im folgenden will ich versuchen, eine kurze Uebersicht über die einschlägige, namentlich neuere Literatur zu geben.

Mit der Erwärmung der Warmblüter tritt nach den Versuchen von Walther, welcher wohl die ersten genaueren Beobachtungen angestellt hat, eine Steigerung der Athemfrequenz auf 200 bis 250 (beim Kaninchen), der Pulsfrequenz bis zur Unzählbarkeit ein. Die Speichelabsonderung wird stärker, die Conjunctiva bedeckt sich mit Schleim, dann tritt Muskelstarre ein, Cyanose, Pupillenverengerung; klonische und tonische Krämpfe leiten das Ende ein. Ebenso lauten die aus der gleichen Zeit stammenden Angaben von Ackermann.

Als Endwirkung der Wärmesteigerung bezeichnet Walther Herzstillstand, Hirnanämie und Krämpfe und macht auf die Aehnlichkeit dieser Endsymptome mit denen der Abkühlung aufmerksam.

Eine Vermehrung der Respirationsfrequenz, wie sie Walther (beim Kaninchen) beobachtete, fand auch Riegel (beim Hunde). Ebenso Ackermann, der beim Hunde eine Steigerung bis zu 150 Athemzügen sah. Diese Wärmedyspnoe konnte er beseitigen durch Abkühlung, indem er das Thier in kaltes Wasser tauchte oder kaltes defibrinirtes Blut in die Jugularvene injicirte.

Ebenfalls eine Steigerung der Athemfrequenz fand Goldstein bei isolirter Erwärmung der Carotiden. Die Durchschneidung der Vagi blieb dann ohne Einfluss. Er schloss daraus auf eine Beeinflussung des Athemcentrums; dagegen sah A. Fick bezüglich der Pulsfrequenz namhafte Steigerung der Gesammttemperatur ohne Einfluss auf die Centra der Herz- und Gefässinnervation.

Die Grenze der Erwärmung liegt nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben von Walther und Ackermann bei 45 bis 46° C.; bei Mangel an Nahrungs- und Wasserzufuhr tritt der Tod schon nach 2 bis 6 Stunden ein (Obernier). Kommen erwärmte Thiere, welche diesen hohen Grad noch nicht erreicht haben, wiederum in normale Lebensbedingungen, so können sie sich erholen (Afanassiew). Es erfolgt dann ein Abfall bis unter die normale Temperatur, beim Hunde z. B. auf 32,7° C., ähnlich dem Eintritt subnormaler Temperatur nach fieberhaften Erkrankungen (Hoppe). Waren die Thiere sehr stark erhitzt, so gehen sie bei zu rascher Abkühlung zu Grunde.

Diesen Thierversuchen parallel laufende Beobachtungen an Menschen, die unter der Einwirkung febriler Temperatursteigerung stehen, hat Liebermeister angestellt. Er constatirte, dass in vielen solchen Fällen die hohe Temperatur an sich eine Ursache vieler anatomischer und functioneller Störungen ist. Zunächst tritt da secundäre parenchymatöse Degeneration der Leber, der Nieren, des Herzens, der Milz und der Muskeln ein, ferner droht bei lange dauernder Steigerung der Körpertemperatur Parese oder Paralyse des Herzens, endlich Paralyse der Centralorgane des Nervensystems[1].

Ueber den Stoffwechsel des erwärmten Thieres hat Pflüger Versuche angestellt und kommt zu dem Resultat, dass die Oxydationen mit der Temperatur steigen und

[1] Da eine Hereinziehung der Lehre vom Fieber, die natürlich viele interessante Berührungspunkte bietet, zu weit führen würde, beschränke ich mich auf obige kurze Notiz.

fallen und zwar derselben proportional, sobald der regulirende Nerveneinfluss durch Curare aufgehoben ist; beim unvergifteten Thier steigt die Oxydation rascher als die Temperatur an.

Vergiftungen sind an erwärmten Warmblütern ausgeführt von Hess und Luchsinger. Sie erprobten am erwärmten Kaninchen die Kalisalze, Kupfer, Chloral, Alkohol, Thallium, Quecksilber, Platin und Cocain. Von den Resultaten dieser Untersuchungen ist hervorzuheben der Umstand, dass die erwärmten Versuchsthiere fast stets vor den kaltgehaltenen starben. Unter letzteren sind solche in Zimmertemperatur zu verstehen. Eine mässige Erwärmung sicherte die längste Lebensdauer. Die Verfasser erklären sich dieses Absterben 1. durch eine höhere Empfindlichkeit gegen das Gift[1] und 2. durch beschleunigte Resorption, die begünstigt wurde durch Hyperämie der Haut. Für den Einfluss der schnelleren Resorption spricht auch der Umstand, dass die stark gewärmten Giftthiere am längsten lebten, sobald das Gift nicht in die Gewebe injicirt, sondern direct einer Vene einverleibt wurde. Nebenbei mögen auch wohl die Ausscheidungsprocesse von Belang sein.

Neben diesen Versuchen von Hess und Luchsinger, die ich etwas ausführlicher erwähnt habe, da ihre beim vergifteten erwärmten Warmblüter erzielten Resultate manche Berührungspunkte mit den von uns am ebenso behandelten Kaltblüter gewonnenen bieten, findet sich noch eine Notiz von Langlois und Richet, die eine Abhängigkeit der Cocainkrämpfe von der Temperatur

[1] Eine Erklärung für diese verminderte Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einflüsse liegt vielleicht in der von Loew gefundenen Thatsache, dass durch Gifte dasjenige Protoplasma am schnellsten getödtet wird, welches die grösste Leistungsfähigkeit entwickelt. Loew leitet die letztere von einer labileren Tektonik ab. Es liegt nahe, auch beim erwärmten Thier eine solche Veränderung des Protoplasma anzunehmen.

entdeckten. Dieselben entstanden um so leichter, je höher die Temperatur war.

Wir kommen nun zur künstlichen Abkühlung warmblütiger Thiere. Dieselbe wird erzielt durch Aufenthalt in kalter Luft oder kaltem Wasser oder Kältemischungen oder endlich (für gewisse physiologische Experimente verwendbar) durch Durchschneidung des Halsmarks (Claude Bernard) oder Berieselung des Bauchfells mit verdünnter Kochsalzlösung (Wegner). Die Abkühlung hat wie die Erwärmung gewisse charakteristische Erscheinungen zur Folge. Die Pulsfrequenz nimmt ab und zwar entsprechend der Schnelligkeit der Abkühlung (beim Kaninchen bei 20° C. auf 15 Schläge). Der Blutdruck sinkt gleichfalls. Dass die Abnahme der Pulsfrequenz in directem Zusammenhang mit der Bluttemperatur steht, zeigte Horvath, indem er durch ein ausgeschnittenes Hundeherz abwechselnd warmes und kaltes Blut hindurchleitete; es schlug je nachdem schneller oder langsamer. Auch die Athemfrequenz nimmt ab, und da die Athmung zugleich oberflächlicher wird, so wird sie unzureichend und verursacht Erstickung. Die Reflexe werden durch Erniedrigung der Temperatur erhöht, doch nur bis zu einem gewissen Grade; bei längerer Einwirkung schwindet die Reflexerregbarkeit (Tarchanoff).

Bei ca. 19° C. tritt nach Horvath schon der Tod ein, doch sind junge Thiere bedeutend widerstandsfähiger, junge Hunde z. B. lebten noch bei einer Körpertemperatur von 5° C.

Die directe Todesursache ist in der Anämie der Hirngefässe zu suchen, die höchstens 2 Minuten ertragen wird. Symptome derselben sind die bei 15 bis 20° C. eintretenden Krämpfe und das Erblassen des Augenhintergrundes (Walther).

Horvath nennt als Todesursache Blutgerinnung und Erstickung, doch tritt erstere bei Winterschläfern trotz starker Abkühlung nie ein.

Aus dem dem Exitus vorhergehenden comatösen Zustand können sich abgekühlte Thiere (Kaninchen) nach Walther ohne künstliche Beihülfe erholen, wenn ihre Temperatur nicht unter 25° C. betrug. Sonst muss man künstliche Respiration zu Hülfe nehmen, die wirksam ist, so lange die Thiere auf nicht mehr als 18 bis 20° C. abgekühlt sind. Bei noch stärker abgekühlten Thieren sieht man manchmal Erfolg von der Zuhülfenahme höherer Umgebungstemperatur neben der künstlichen Respiration.

Was den Stoffwechsel des in kälterer Umgebung befindlichen Warmblüters anbetrifft, so hat Colasanti am Meerschweinchen eine beträchtliche reflectorische Zunahme desselben constatirt, die oft stundenlang anhielt. Bei einem Versuch z. B. hielt er ein Meerschweinchen über 8 Stunden in einer Temperatur von 9,1° und wies trotzdem einen maximalen Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduction nach. „Bei umgekehrter Proportionalität zwischen Temperatur und Stoffwechsel würde Sinken der Temperatur um 30,2° eine Verdoppelung des Stoffwechsels erzeugen.“ Natürlich kann dieses Steigen des Stoffwechsels nur so lange stattfinden, als das Thier noch im Stande ist, sich gegen die abkühlenden Einflüsse der Aussentemperatur durch Bewahrung oder Steigerung der eigenen Wärme zu wehren.

Eine Bestätigung dieser Versuche lieferte Finkler. Er wies eine Steigerung des Stoffwechsels unter dem Einflusse des Winters um 23 % nach.

Ebenso zeigte Edwards für Vögel eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs im Winter.

Ueber Vergiftungen, ausgeführt an abgekühlten Warmblütern, ist mir ausser dem Cocainversuch von Langlois und Richet (s. o.) nichts bekannt; die Möglichkeit solcher Versuche erwähnte Horvath, der durch die Curare ähnliche Wirkung der Kälte auf den Gedanken kam, „die Wirkung des Curare oder anderer Gifte am abgekühlten Thier zu untersuchen.“ Er scheint den Gedanken indessen nicht verwirklicht zu haben.

Manche Aehnlichkeiten mit den erwärmten oder abgekühlten Warmblütern bieten die in gleicher Weise behandelten Kaltblüter. Bei der Zusammenstellung der einschlägigen Literatur füge ich, um Wiederholungen zu vermeiden, gelegentlich eigene Beobachtungen ein.

Die Abkühlung von Kaltblütern, um diesen minder wichtigen Abschnitt vorweg zu nehmen, ist ohne Zerstörung ihrer Lebensbedingungen bis 0^0 möglich. Ja selbst wenn das Blut gefroren ist und sich Eisstücke in der Bauchhöhle gebildet haben, ist eine Wiederbelebung möglich. Aufgethaute Froschmuskeln können wieder zucken (Kühne, Coleman u. McKendrick).

Während der Abkühlung werden die Bewegungen allmählich steif und langsam, eine erhöhte Reflexerregbarkeit, für welche einige später zu erwähnende Experimente sprechen, verschwindet bald gleichzeitig mit der allgemeinen Herabsetzung der Sensibilität. Ein Abnehmen der Pulsfrequenz mit Abnahme der Temperatur hat zuerst Calliburcès klargestellt. Schelske und Cyon bestätigen dasselbe. Bei 2^0 tritt (nach Schelske) diastolischer Herzstillstand ein, ohne dass damit die Lebensfähigkeit des Herzens in Frage gestellt wäre. Bemerkenswerth ist noch der stets gleiche Umfang der Herzcontractionen trotz verschiedener Frequenz zwischen 0^0 und 15^0 (Cyon). Mit der Pulsfrequenz nimmt auch die Athembewegung ab und die Respiration wird oberflächlicher (Leichtenstern). Was den Stoffwechsel anbetrifft, so deuten schon ältere Beobachtungen auf eine Verminderung desselben hin, so die Thatsache, dass die Frösche beim Hungern im Winter nur wenig an Gewicht verlieren, ferner, dass sie bei niederer Temperatur immer unter Wasser bleiben können, ohne zu ersticken. Spallanzani entdeckte dann eine untere Temperaturgrenze, welche die Thiere nicht tödtet, aber das Leben gleichsam für einige Zeit sistirt, sodass Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe für eine Reihe von Monaten gleich Null sind. Diese „Grenze der

Dissociationstemperatur“ (um den Ausdruck von Pflüger zu gebrauchen) ist nicht bei allen Kaltblütern gleich. Beim Frosch liegt sie, nach einer Arbeit von Schulz, ungefähr bei + 1° C. Wenn auch diese Zahl nach des Verfassers eigener Angabe nicht ganz genau ist, so ist doch jedenfalls so viel aus den von Schulz angegebenen Tabellen klar zu sehen, dass der Stoffwechsel in einem bestimmten Verhältniss zu der Temperatur steht und zwar so, dass er mit dem Sinken derselben abnimmt.

Was die bisher an Kaltblütern ausgeführten Vergiftungen anbetrifft, so leiden dieselben an einer Schwierigkeit, die zu Missverständnissen Anlass gegeben hat, nämlich der mit dem Stadium der Abkühlung wechselnden Wirkung des Giftes. Ist der Frosch schon zu stark abgekühlt, so wird die Resorption eine so geringe, dass man in der That in Zweifel sein kann, ob man überhaupt noch von einer Vergiftung sprechen darf. Es besteht also die Unmöglichkeit, ebenso wie man einem allmählich erwärmten Thier, nachdem es sich der neuen Temperatur angepasst hat, das Gift beibringen kann, so auch bei der extremen Abkühlung zu verfahren. Vielmehr sieht man sich hier genöthigt, dem noch nicht abgekühlten Frosch das Gift zu geben und erst nach vollständig erfolgter Resorption zur Anwendung der Kälte zu schreiten. Auf diesen Umstand macht auch C. Eckhard aufmerksam. Freilich ist die Folge, dass sich eine reine Parallele zwischen dem heissen und kalten Frosch bei einem derartigen Verfahren nicht ziehen lässt, indem nicht sowohl die Einwirkung des Giftes auf das durchkältete Thier, als auf das noch in der Abkühlung begriffene zur Erscheinung kommt. Bei jenem ist die Leitungsfähigkeit der Nerven und die Reflexerregbarkeit bis auf ein Minimum vermindert (Richardson), bei diesem wirkt die Abkühlung im Gegentheil reflexsteigernd bis zum Tetanus (von Sobieransky). Auf die Einzelheiten der bisher an abgekühlten Fröschen ausgeführten Vergiftungen kommen wir bei den Vergiftungen

gewärmter Kaltblüter zurück, mit denen meist als Controlversuche solche an abgekühlten Kaltblütern verbunden sind.

Kurz erwähnen möchte ich an dieser Stelle noch eine Thatsache, die geeignet war, auf den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Gedanken hinzulenken: das verschiedene Verhalten der Frösche im Sommer und Winter gegenüber einzelnen Giften, wie Ringer es z. B. von dem Atropin nachweist. Derselbe hat auch den Antagonismus zwischen Pilocarpin und Muscarin, und zwischen Atropin und Aconitin nur im Sommer regelmässig am Froschherzen nachweisen können.

Wichtiger als die Abkühlung der Kaltblüter ist für unser Thema die Erwärmung derselben, der Versuch, wie weit sie durch Wärmezufuhr sich den Warmblütern nähern. Der Versuch der Abkühlung bietet gleichsam nur die Folie, auf der sich die Resultate der Erwärmung desto schärfer abheben.

Wenn man Frösche in Wasser bringt, das man allmählich — im Lauf von Tagen — auf 32 bis 33° C. erwärmt, so werden ihre sensiblen und motorischen Fähigkeiten nicht beeinträchtigt, vielleicht eher noch gesteigert. Die Thiere sind durchweg sehr beweglich und kräftig, und nur der Umstand, dass sie sich auf jede Weise dem warmen Elemente zu entziehen suchen, weist darauf hin, dass sie sich doch unbehaglich darin fühlen. Freilich gilt das eben gesagte nur von intacten erwärmten Fröschen. Bei Vergiftungen zeigen sie im Verhältniss zu nicht erwärmten Fröschen eine auffallend geringe Widerstandsfähigkeit, eine Bemerkung, die übrigens mutatis mutandis schon J. Petruschky in seinen „Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrandbacillen“ gemacht hat.

Puls- und Athemfrequenz steigen mit der Temperatur, wie schon Humbold, H. Nasse u. A. feststellten. Archangelsky, der sich eingehender mit der Einwirkung

der Wärme auf den Frosch beschäftigt hat, giebt bezüglich der Pulsfrequenz (für feuchte Wärme) folgende Daten an:

bei 20° C. — 42 Pulsschläge,
„ 28° C. — 72 „
„ 33° C. — Abschwächung des Pulses,
„ 33—36° C. — Aufhören desselben.

Wir können die Zahlen im Allgemeinen bestätigen, indem wir für 31—33° C. eine Pulszahl von 90 bis 100 (oft noch mehr) hinzufügen. Der stubenwarme Frosch hat etwa 35 Pulsschläge. Die einzelnen Pulsschläge verlieren, soweit man ohne Instrument beobachten kann, bis 31 — 32° nicht an Stärke, von da ab scheinen sie schwächer zu werden.

Als obere Temperaturgrenze für die Thätigkeit des Froschherzens giebt Cyon 36—40° C. an. Derselbe beobachtete ein Steigen der Frosch-Pulsfrequenz von 21 auf 109 in 40 Sekunden, während die Temperatur von 19° auf 30° stieg.

Mit der Pulsfrequenz steigt auch die Respirationsfrequenz. Es ist hierbei schwerer, genaue Zahlen anzugeben, da ja die Athmung des Frosches schon im normalen Zustande äusserst ungleichmässig und unregelmässig ist. Nach einer unbestimmten Reihe von Athemzügen folgt eine längere oder kürzere Apnoe. Wenn wir beim gewöhnlich temperirten Frosch eine Frequenz von 40 bis 70 Athemzügen pro Minute annehmen, so steigt dieselbe bei 32° auf 100—120 und mehr. Zugleich scheint die Athmung oberflächlicher zu werden.

Bezüglich der Reflexerregbarkeit giebt Tarchanoff eine Erhöhung derselben mit der Temperatur an; Archangelsky bestätigt es mit der Beschränkung, die Reflexerregbarkeit steige mit schneller Temperaturerhöhung. Derselbe hat ferner die Reflexe des im angesäuerten Wasser erwärmten Frosches untersucht und festgestellt, dass sie bei 25 bis 30° abnehmen und schliesslich aufhören (die tactilen Reflexe erst bei 33 bis 34°). Noch

über diese Grenztemperatur der Reflexe hinaus bleibt die Erregbarkeit der Nerven vorhanden. Die sensiblen Nerven werden in ihrer Erregbarkeit durch Wärme gesteigert, die motorischen bewahren lange ihre Erregbarkeit, welche sie in niedriger Temperatur schnell verlieren.

Oberhalb einer Temperatur von 32 bis 34° (nach Archangelsky schon bei 29 bis 34°) treten (wohl als Ausdruck der erhöhten Reflexerregbarkeit) leicht klonische und tonische Krämpfe ein, ferner motorische Schwäche, Lähmung, häufig auch Muskelstarre. Sind die Symptome noch nicht zu weit vorgeschritten, so können sie durch Abkühlung wieder rückgängig gemacht werden.

Der Stoffwechsel der erwärmten Frösche steigt nach den Untersuchungen von H. Schulz mit der Temperatur. Er erreicht bei 33 bis 35° C. die gleichen Werthe wie der des Menschen und „nur der Umstand, dass der Organismus des Kaltblüters einen der schnelleren Consumption entsprechenden Wiederersatz unmöglich macht, verhindert einen Stoffwechsel, der den des Menschen an Stärke bedeutend übertreffen würde".

Wenn man die Veränderungen überblickt, die sich im Körper des Frosches unter dem Einfluss höherer Wärmegrade vollziehen, Veränderungen in Respirations- und Pulsfrequenz und namentlich im Stoffwechsel, so ist von vorne herein nicht unwahrscheinlich, dass toxikologische Einflüsse hier ein ganz anderes Resultat ergeben werden als beim normalen Frosch. Der Erste, der, soviel mir bekannt ist, derartige Experimente systematisch ausgeführt hat, war Dr. Kunde in Rom, der 1857 erwärmten und abgekühlten Fröschen Strychnininjectionen machte. Diese Versuche wurden später wiederholt und erweitert von Wundt, C. und F. Eckhard (letzterer fügte ähnliche Untersuchungen über Opiumalkaloide hinzu) und Luchsinger, der speciell die Einwirkung des Pikrotoxins auf erwärmte und abgekühlte Frösche studirte.

Auf die Einzelheiten der von diesen Forschern gewonnenen Resultate einzugehen, findet sich in einem späteren Theil der Arbeit Gelegenheit. Hier erwähne ich nur noch, dass auch Pauschinger sich an die verschiedene Heftigkeit der Strychninkrämpfe in der Wärme und Kälte erinnerte, indem er die Hypothese aufstellte, die Wirksamkeit der Apnoe gegen Strychninkrämpfe lasse sich vielleicht durch die mit der künstlichen Athmung verbundene Abkühlung erklären. Er fand indessen, dass diese Abkühlung in $^3/_4$ Stunden nicht mehr als $^1/_2{}^0$ betrug, also nicht in Betracht zu ziehen war.

Im Anschluss an die bisher am erwärmten Frosch ausgeführten Versuche möchte ich noch ein in neuerer Zeit mehrfach ausgeführtes Experiment erwähnen, welches zwar, streng genommen, nicht in den Rahmen der Arbeit gehört, aber doch bei seiner grossen Verwandtschaft mit unserem Thema und bei dem hohen Interesse, welches es beansprucht, hier seine Stelle finden mag: den gelungenen Versuch, den gegen Milzbrand immunen Frosch durch Erwärmung auf ca. 32° C. seiner Immunität zu berauben. Auf welche Weise die Erwärmung im Frosch eine so wesentliche Umwandlung hervorbringt, ob nach der Metschnikoff'schen Hypothese die Leukocythen, die im kalten Frosch die Bacillen „auffressen", durch ein nur in der Wärme von den Bacillen abgesondertes Gift in ihren Bewegungen gelähmt werden, oder ob der Frosch durch die Erwärmung wie durch ein Trauma geschädigt werde, ob weiter die Modificationen des Sauerstoffwechsels oder die erhöhte Wachsthumsenergie der Bacillen selbst die wesentlichen Factoren sind (Voswinkel, Lubarsch) oder ob endlich ein specifisches Stoffwechselproduct des Froschkörpers, das den Lebensprocess der Bacillen nur in einer gewissen niedrigen Temperatur zu hemmen vermag, durch die Wärme in seiner Thätigkeit beeinträchtigt wird (Petruschky): diese noch ungelösten Fragen, deren Beantwortung vielleicht manchen Berührungspunkt mit den

in diesen Zeilen behandelten Versuchen ergäbe, können hier natürlich nur angedeutet werden.

Zum Schluss dieses Abschnitts über Erwärmung und Abkühlung von Kaltblütern mögen, da sich das bisher Gesagte wesentlich nur auf Frösche bezog, noch einige Notizen erwähnt werden, die sich mit dem Verhalten von Avertebraten unter gleichen Verhältnissen beschäftigen.

Guillebeau und Luchsinger haben Blutegel bis 45° C. erwärmt. Dieselben verloren die Reflexe und wurden scheintodt. Die Muskeln blieben noch reizbar. Bei dann folgender Abkühlung kehrten die Reflexe wieder.

Ein leichter Eintritt der Wärmelähmung wurde beim Krebs constatirt. Hier genügten 30° C. Zuerst gingen die freiwilligen Bewegungen, dann die Respirationsbewegungen, endlich die Reflexe verloren. Speciell mit den Crustaceen beschäftigte sich De Varigny. Er fand ihre Toleranz gegen die Erwärmung sehr wechselnd; als durchschnittliches Maximum giebt er 34 bis 38° C. an.

Die Temperaturmaxima der Seethiere untersuchte Frentzel sehr eingehend und constatirte, dass sie meist eine bedeutende Erwärmung vertragen. Doch verhalten sich die einzelnen sehr verschieden.

Endlich sind auch Vergiftungen an Avertebraten und zwar durch Guillebeau und Luchsinger ausgeführt. Diese Forscher schnürten Blutegel durch zwei Ligaturen in drei Theile ab und injicirten dem Mittelstück 0,0003 g Strychnin. Blieb das Thier in der Kälte, so trat keine Strychninwirkung ein, bei Erwärmung dagegen gerieth das vergiftete Mittelstück in wilde Erregung, die durch jede Berührung gesteigert resp. wieder hervorgerufen und endlich von Lähmung abgelöst wurde. —

Indem ich nunmehr auf die von mir selbst angestellten Versuche übergehe, füge ich zunächst einige Worte über die bei denselben angewandte Methode der Erwärmung, Abkühlung u. s. w. ein.

Die zu Versuchen bestimmten Frösche wurden in einem grossen eisernen mit Wasser gefüllten Gefässe allmählich im Verlauf mehrerer Tage auf die gewünschte Temperatur gebracht und durch eine unter dem Bassin angebrachte Flamme dauernd in derselben gehalten. In Anbetracht des erhöhten Stoffwechsels wurden sie mit Regenwürmern ernährt. Vergiftete Frösche wurden isolirt.

Eine besondere Schwierigkeit bestand im Anfang darin, dass die Frösche bei solchen Giften, die zu Betäubung führten, ertranken. Nach vergeblichen Versuchen, dem Uebelstand abzuhelfen (z. B. durch Korkgürtel, die schlecht ertragen wurden) ergab sich als das Beste die Herstellung einer schiefen Ebene, die bis zur Kopfhöhe von Wasser bedeckt war. Zu Controlversuchen verwandte ich entweder Frösche in gewöhnlicher Zimmertemperatur oder ich führte (namentlich an warmen Sommertagen) eine Abkühlung durch Zufügung von Eisstückchen aus. In einzelnen (speciell zu erwähnenden) Fällen wurden die Thiere ganz in Eis gepackt.

Vor jedem Versuch wurden die Thiere, um möglichst gleichmässige Bedingungen herzustellen, gewogen und nur solche von gleichem oder doch wenigstens annähernd gleichem Gewicht zu Controlversuchen benutzt. Die Einspritzung geschah im Allgemeinen in den Rückenlymphsack vermittelst einer Pravaz'schen Spritze. Die einzuspritzenden Flüssigkeiten hatten einfach Zimmertemperatur. Nach der Einspritzung, bei der übrigens die Frösche nicht direct mit der Hand, sondern vermittelst eines Tuches angefasst wurden, um ihre Eigentemperatur nicht durch die besser leitende Hand zu verändern, wurde die Injectionsöffnung 1 bis 2 Minuten zugehalten, um ein Zurückquellen der meist $^1/_2$ bis 1 cbcm betragenden Injectionsflüssigkeit zu verhüten, und mit dem Daumen verstrichen. Dann wurde der Frosch wieder in eine Flüssigkeit von entsprechender Temperatur gesetzt.

Soweit möglich, wurde beim vergifteten Thier neben den übrigen Erscheinungen auch die Pulsfrequenz beobachtet; dieselbe war indessen, da die Bloslegung des Herzens aus naheliegenden Gründen vermieden wurde, nicht immer zu constatiren.

Der besseren Uebersicht wegen theilen wir die Versuche bei der nachfolgenden Besprechung ein in solche, bei denen die Wärme die Wirkung des Giftes abgeschwächt, und in solche, bei denen sie dieselbe verstärkt hat.

Ein unsicheres Resultat, welches sich bei keiner der beiden Abtheilungen unterbringen lässt, ergab sich beim Colchicin, und da unsere Versuche gerade vom Colchicin ausgingen, wollen wir diesen Punkt zuerst erledigen.

Jacoby machte in seiner „Pharm. Untersuchung über das Colchicumgift" auf die auffallende Unempfindlichkeit der Frösche gegen das gereinigte Colchicin aufmerksam, auf welches Warmblüter in der heftigsten Weise reagirten. Dosen von 40 mg, die einen Hund tödteten, wurden von Fröschen gut vertragen. Selbst 50 mg hatten nur geringe, bald vorübergehende Erscheinungen (Schlaffheit und Lähmung) zur Folge. Auf 24 Stunden vertheilt riefen 0,1 g noch keine dauernde Schädigung hervor. Die gleichen Dosen von unreinem Colchicin wirkten viel heftiger. Es folgten Krämpfe, Lähmung und Tod. Jacoby deutete diese Beobachtung so, dass in dem reinen Präparat ein Gift fehle, welches im unreinen vorhanden sei. Es gelang ihm, aus letzterem eine solche Substanz zu isoliren, die er nach der Analyse als Oxydicolchicin auffasste und bezeichnete. Dieses rief schon in Dosen von 5 mg beim Frosch heftige Erscheinungen hervor, namentlich Hyperästhesie, veratrinähnliche Beeinträchtigung der Bewegungen, tonische Krämpfe, Lähmung (Herzthätigkeit bleibt noch längere Zeit erhalten) und endlich den Tod. Bei Warmblütern wirkte Oxydicolchicin qualitativ und quantitativ gleich wie Colchicin selbst. Jacoby nahm an, dass das Oxydicolchicin es sei, welches die nach Colchicin-

gaben erfolgten Veränderungen bewirkte. Es gelang ihm auch durch Einwirkung von nascirendem Sauerstoff aus dem unwirksamen Colchicin eine dem Oxydicolchicin ähnliche Substanz zu gewinnen. Da dies also auch für eine Entstehung des Oxydicolchicins aus dem Colchicin durch Oxydation sprach, dachte Jacoby an die Möglichkeit eines gleichen Vorganges im Körper des Warmblüters, wodurch der Unterschied in der Wirkung bei Warm- und Kaltblütern erklärlich würde. Seine an isolirten Warmblüterorganen ausgeführten Versuche bestätigten diese Hypothese.

Hieran knüpfte sich leicht der Gedanke an, am erwärmten Kaltblüter die Wirksamkeit des Colchicins zu prüfen; man durfte erwarten, dass es bei ihm nunmehr wie beim Warmblüter wirken musste.

Die hierüber von mir angestellten Untersuchungen ergeben leider kein sicheres Resultat. In einzelnen Fällen war allerdings eine stärkere Wirkung beim Warmfrosch unverkennbar, indem derselbe Dosen erlag, von denen der Kaltfrosch sich wieder erholte. Da indessen die Erscheinungen bei beiden nicht wesentlich verschieden von einander waren, so konnte das Ergebniss auch lediglich auf eine Schwächung und geringere Widerstandsfähigkeit des Frosches infolge der Erwärmung bezogen werden, wie solche auch einzelnen anderen später zu erwähnenden Giften gegenüber zu Tage trat.

Uebrigens halte ich es auch nicht für ausgeschlossen, dass das unsichere Resultat in irgend welchen technischen Fehlern meinerseits auf dem mir damals neuen Gebiete seine Erklärung findet.

Leider war mir später eine Wiederholung dieser durch die umständliche Reinigungsmethode des Colchicins ziemlich zeitraubenden Versuche nicht mehr möglich.

Nach dem Colchicin wurde nun noch die Einwirkung verschiedener anderer Gifte auf erwärmte Frösche beobachtet.

Wir beginnen mit der Gruppe von Giften, bei welcher der Warmfrosch weniger energisch als der nicht erwärmte oder gar abgekühlte reagirte. Dahin gehören Morphium und Curare.

Die Versuche, die mit Morphium angestellt wurden, ergaben im Wesentlichen folgendes Resultat:

Die Dosen (die in Vorversuchen am kalten Frosch ausprobirt wurden), schwankten zwischen 0,01 g und 0,03 g für Frösche mittlerer Grösse (28 bis 30 g). Schwächere Dosen erwiesen sich als wirkungslos.

Beim nicht erwärmten Frosch treten dann nach einiger Zeit Zeichen des Unbehagens ein. Er sitzt nicht mehr aufrecht, sondern sinkt zusammen. Wenn man ihm über den Rücken streicht, krümmt er denselben, indem er den Kopf senkt. Bald zeigt er eine motorische Lähmung, die sich anfangs nur in einer gewissen Trägheit und Unlust zum Springen bei noch kräftigen Reflexbewegungen documentirt. Dann verlieren auch die Bewegungen an Kraft und Sicherheit und werden zitternd. In einzelnen Fällen ist Muskelflimmern vorhanden. Fast ausnahmslos treten dann (nach allerdings sehr verschieden langer Zeit, oft erst nach 12 bis 24 Stunden) tetanische Zuckungen ein, die sich meist bis zum permanenten Tetanus steigern und durchweg lange, oft tagelang, anhalten, wenn die Vergiftung nicht schon früher letalen Ausgang nimmt. Ueberlebt das Thier die Vergiftung, so tritt ein allmähliches Abnehmen der Krampfanfälle ein, sie werden seltener und schwächer und dauern minder lange.

Schliesslich bleibt nur noch eine Hyperästhesie, die sich auch allmählich verliert. Während der Krämpfe wird die Respiration unregelmässig oder kann auch ganz aufhören, während das Herz weiter schlägt.

Anders wirkt das Morphium auf warme Frösche. Eine Dosis von 0,015 g, die beim gewöhnlichen Frosch das ganze oben beschriebene charakteristische Bild hervor-

brachte, hatte hier gar keinen Effect. Das Gleiche fand sich öfter auch bei noch stärkeren Dosen, z. B. 0,03 g. In anderen Fällen trat eine allgemeine Depression ein. Die Bewegungen wurden träge, die Reflexe unsicher und blieben oft aus. Die Respiration wurde unregelmässig. Allmählich liess dann auch der Puls nach, der Tod trat ein. Tetanus habe ich in keinem Fall beim Warmfrosch beobachtet.

Dass ein Unterschied in der Wirkung bei kalten und warmen Fröschen vorhanden ist, unterliegt keinem Zweifel, wie aber erklärt er sich?

F. Eckhard erwähnt in seinen „Beiträgen zur Pharmakologie der Opiumalkaloide", bei Morphiumvergiftung von Fröschen würde die Hervorrufung von Krämpfen erleichtert, wenn man das Glas, in dem der Frosch aufbewahrt würde, mit Eis umgäbe. Diese Erfahrung bildet also das Gegenstück zu meinen Versuchen. Eine Erklärung der Thatsache sucht Eckhard in Anlehnung an die Auffassung der Morphiumwirkung, wie Witkowski sie in seiner Arbeit „Ueber die Morphiumwirkung" niedergelegt hat. Derselbe unterscheidet bei dem mit Morphium vergifteten Frosch zwei Stadien: Das erste zeigt Verlust der spontanen Beweglichkeit, Ungeschicklichkeit bei Sprüngen, Aufhören der Athmung und Herabsetzung der spinalen Reflexe, das zweite Stadium dagegen erhöhte Erregbarkeit und Erschöpfbarkeit des Rückenmarks; Hauptsymptome sind im 2. Stadium die Krämpfe. Durch die Abkühlung des Frosches glaubt Eckhard nun seine Widerstandsfähigkeit vermehrt und ein Absterben in der ersten Periode verhindert zu haben. Die Erklärung ist einleuchtend und würde für die meisten Fälle ausreichen, nämlich für alle diejenigen, in denen die vergifteten Warmfrösche zu Grunde gingen, und diese bilden die Mehrzahl. Für die Fälle aber, in denen die Warmfrösche normal blieben, während die Kaltfrösche die üblichen Symptome zeigten, müsste eine andere Erklärung gesucht

werden. Man könnte da an eine schnellere Ausscheidung oder Zerstörung des Giftes denken. Wir wissen von den Veränderungen des Morphiums im Körper noch zu wenig, um darauf Erklärungen zu begründen. Als eine Möglichkeit erwähne ich die Oxydation des Morphiums im Körper zu Oxymorphin, das nach Hermann (l. c. pag. 381) abgeschwächte Morphiumwirkung zeigen soll. Diese Oxydation könnte vielleicht im erwärmten Frosch mit seinem lebhafteren Stoffwechsel mehr beschleunigt werden und so zur schnelleren Unschädlichmachung des Morphiums Veranlassung geben. Vielleicht darf man dabei auch an einen Zusammenhang der auffallend geringen Empfänglichkeit der Vögel für Morphium mit ihrer höheren Temperatur denken.

Ein weiteres Gift, bei dem eine Abschwächung in der Wirkung durch Erwärmung des Frosches a priori anzunehmen war (falls überhaupt ein Unterschied sich herausstellte), ist das Curare.

Bei diesem erfolgt nach Saikowsky's Versuchen bei Warmblütern die Reparation schnell, sei es nun, dass sie durch Ausscheidung oder durch Veränderung des Giftes bewirkt wird, während Frösche bekanntlich tagelang gelähmt bleiben. Es war zu untersuchen, ob dieser Unterschied zwischen Warmblüter und Kaltblüter auch bei warm- und kaltblütigen Fröschen erhalten blieb.

Die Dosis, die sich (ebenfalls wieder nach Versuchen am Kaltfrosch) als die günstigste herausstellte, d. h. gross genug, die Wirkungen deutlich zu zeigen, ohne den Tod (wenigstens nicht zu schnell) herbeizuführen, war für Frösche etwa ein Millionstel ihres Gewichts. Die gewöhnliche Curarewirkung trat dann bei Warm- und Kaltfrosch in ziemlich gleicher Weise, nach 15 bis 20 Minuten ein, manchmal beim Warmfrosch schneller.

Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich in der Dauer der Wirkung. Während der Kaltfrosch ca. 48

Stunden zur völligen Wiederherstellung brauchte, war der Warmfrosch schon nach ca. 24 Stunden wieder normal.

Bei dem Versuch einer Erklärung käme hier (wie erwähnt) vor allem die beschleunigte Ausscheidung in Betracht. Wie wesentlich dieselbe beim Curare ist, geht aus den Versuchen Hermanns hervor, der das Gift bei intestinaler Darreichung dadurch wirksam machte, dass er die Nieren unterband. (l. c. p. 308.) Neben der Ausscheidung könnte man an schnellere Zerstörung des Giftes im erwärmten Frosch denken, vielleicht durch Oxydation in Folge des vermehrten Stoffwechsels. Dafür spricht ein Versuch Richter's, der Curarelösungen durch Einleiten von ozonisirter Luft stark veränderte und unwirksam machte. Das Gleiche bestätigen Nikolski und Dogiel.

Viel zahlreicher als die Gifte, die an Wirksamkeit im erwärmten Frosch verlieren, sind diejenigen, welche bei letzterem energischere Wirkung zeigen. Zu diesen gehört u. A. das Strychnin, das (wie oben kurz erwähnt) schon früher zu ähnlichen Untersuchungen benutzt ist. Es erscheint zweckmässig, kurz über diese zu referiren, bevor ich meine eigenen Resultate angebe. Die ältesten Versuche stammen von Kunde. Es wurde bei denselben das Gift nicht injicirt, sondern die Frösche in eine Strychninlösung von nicht näher angegebenem Gehalt und mittlerer Temperatur gesetzt. Aus dieser Lösung überführte Kunde dann nach einiger Zeit Frösche in Wasser von 1°, 16° und von 31° C. und constatirte, dass zuerst der auf 31° C. erwärmte Frosch Tetanus bekam, dann die beiden anderen, diese aber erst, nachdem sie ebenfalls in das wärmste Wasser gesetzt waren. Hiernach ruft also Erwärmung des mit Strychnin vergifteten Frosches Tetanus hervor. Bei Anwendung „geringerer" Strychninmengen fand Kunde andere Resultate. Er legte nämlich einen Frosch, bei dem der Tetanus aufgehört hatte, auf Eis — alsbald trat wieder Tetanus ein. Derselbe wich wieder nach wenigen Minuten, wenn man das Thier in der Hand erwärmte.

Blieb der Frosch auf Eis, so behielt er den Tetanus mehrere Tage hindurch. Hier wirkt also die Kälte Tetanus erzeugend und die Wärme hebt ihn auf. Kunde erklärte sich diese Erscheinung durch die langsamere Ausscheidung in der Kälte.

Wundt, der später Kunde's Versuche wieder aufnahm, dabei nicht unterschied zwischen schwachen und starken Dosen, constatirte, „dass die Wirkung des Strychnins durch die Kälte gehemmt, dagegen durch höhere Temperatur begünstigt werde".

C. Eckhard prüfte die vorliegenden Angaben und fand, dass bei gewissen Dosen (0,00004 bis 0,00005 g) Frösche mittlerer Grösse, die im Stadium der Erholung befindlich in gewöhnlicher Temperatur auf Reize nicht mehr mit Tetanus reagirten, durch die Abkühlung bis zu 0° C. leicht wieder Tetanus bekommen und ihn dann durch Erwärmung wieder verlieren, — also eine Bestätigung des zweiten Versuchs von Kunde, in dem die reflexerhöhende Abkühlung in gleichem Sinne mit dem Strychnin wirkt. Das erste Experiment, bei dem die höhere Temperatur die Krämpfe hervorzurufen scheint, erklärt sich Eckhard durch Resorptionsverschiedenheiten. „So ist die höhere Temperatur nur entferntere Ursache des Strychninkrampfes und keineswegs eine physische Bedingung, die ähnlich der Kälte bei schwächeren Dosen. die krampfmachende Wirkung des Strychnins unterstützt."

Bevor ich weiter auf die Einzelheiten der erwähnten Angaben eingehe, referire ich kurz über meine eigenen Resultate.

Als günstigste Dosis (günstig wieder in dem Sinne, dass sie eine zwar hinreichend deutliche, aber nicht letale Wirkung hervorruft) fand ich 0,00003 g für Frösche mittlerer Grösse. Bei dieser Dosirung ergab sich bei den meisten Versuchen beim Warmfrosch eine weit stärkere Wirkung als bei dem nicht erwärmten Frosch, dessen Wasser Zimmertemperatur hatte. Letzterer blieb oft normal, während jener in starken Tetanus verfiel.

Dies Resultat würde also dem Satz Kunde's (wenn wir 0,00003 g als starke Dosis nehmen) und Wundt's entsprechen, dass die Wirkung des Strychnins durch Kälte gehemmt, dagegen durch Wärme begünstigt werde.

Andererseits ist aber auch die Tetanus begünstigende Wirksamkeit hoher Kältegrade, die Kunde bei schwachen (soll wohl nur heissen: nicht letalen) Dosen beobachtete, nicht zu leugnen. Der oben erwähnte, auch von Eckhard ausgeführte Versuch, im Ermüdungsstadium durch starke Abkühlung Tetanus wieder hervorzurufen, liess sich ebenfalls mit der oben angegebenen Dosis leicht wiederholen. Der Gegenversuch, die Wärme, die im vorigen Experiment das Eintreten von Krämpfen beschleunigte, auch hier in gleichem Sinne wirken zu lassen, hatte, wie vorauszusehen war, negativen Erfolg.

Die Einwirkung der Temperatur bei Strychninvergiftungen scheint mir also derart präcisirt werden zu können, dass bei von vorne herein bestehender höherer Temperatur des Frosches Strychnin stärker und schneller wirkt als bei niederer, bei der die Wirkung sogar ganz ausbleiben kann, dass dagegen im Ermüdungsstadium nur Abkühlung (entsprechend ihren reflexsteigernden Eigenschaften), nicht Erwärmung, die Strychninwirkung steigert.

Bei einer Vergleichung dieser scheinbar einander widersprechenden Thatsachen ergiebt sich zugleich eine Erklärung derselben, wie sie oben mit den Worten Eckhard's schon angedeutet ist:

Im ersten Fall unterstützt die Wärme und hemmt die Kälte die Giftwirkung durch Unterstützung resp. Hemmung der Resorption. Der zweite Fall ist nur ein neuer Beweis für die reflexerhöhende Wirkung der Abkühlung.

Nun fragte es sich aber, ob wirklich eine schnellere Resorption im Warmfrosch als im Kaltfrosch stattfindet. Sehr wahrscheinlich war es ja von vornherein, bewiesen, soviel ich weiss, noch nicht.

Um also der einstweilen hypothetischen Erklärung eine positivere Grundlage zu geben, um festzustellen, ob überhaupt Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit der Resorption beim erwärmten und abgekühlten Frosch vorhanden wären, fügte ich folgenden Versuch ein: Ich injicirte einem erwärmten und einem in Eis sitzenden Frosch geringe Mengen Iodnatrium in den Rücken und beobachtete dann das Auftreten in den Secreten der Maulhöhle, indem ich den Thieren mit einem Stück Kleisterpapier, das nachher mit salpetriger Säure behandelt wurde, in Zwischenräumen von je einer Minute das Maul auswischte. Ich fand eine schnellere Wiederausscheidung beim Warmfrosch als beim Eisfrosch. Die Färbung, die die Speichelproben beim warmen Frosch nach $^1/_2$ Stunde annahmen, zeigte sich beim Eisfrosch erst nach $1^1/_2$ Stunden. Ein Unterschied machte sich namentlich im Anfang bemerklich, indem beim warmen Frosch schon nach ca. 5 Minuten geringe Spuren einer Ausscheidung sichtbar wurden, während solche beim Eisfrosch erst nach 15 bis 20 Minuten zu constatiren waren. Natürlich darf, um den Unterschied deutlicher hervortreten zu lassen, die Dosis von Jodnatrium nicht zu hoch genommen werden. Für grosse Frösche genügt 0,1 g.

Es darf demnach wohl mit Sicherheit angenommen werden, dass die scheinbar Tetanus befördernde Wirksamkeit der Wärme lediglich in Beschleunigung der Resorption ihren Grund hat, zumal die Erwärmung keine Krämpfe mehr hervorruft, sobald (im Stadium der Ermüdung) die Resorption nicht mehr in Betracht kommt.

Dem Strychnin steht in seiner Wirkungsweise am nächsten das Thebain, und es war zu erwarten, dass die Erwärmung des Versuchsthieres auch hier einen ähnlichen Effect haben würde. Die Versuche bestätigten diese Annahme.

Was die zu injicirende Menge anbetrifft, so genügt etwa 0,5 mg für Frösche gewöhnlicher Grösse. Dann

trat beim Kaltfrosch, besonders wenn durch Hinzufügen von Eisstückchen seine Temperatur unter Zimmertemperatur erniedrigt wurde, die Wirkung stets später als beim Warmfrosch ein. Ausser dieser zeitlichen Verschiebung war in einigen Fällen eine quantitative Differenz zu constatiren, indem die gleichen Dosen beim Kaltfrosch stärkere und länger dauernde Krämpfe zur Folge hatten als beim Warmfrosch.

Was die Erklärung der Versuche anbetrifft, so darf man bei der grossen Aehnlichkeit mit den Strychninversuchen wohl auch hier wieder auf die Resorption zurückkommen. Uebrigens könnte man ja auch die Unterschiede in der Stärke der Krämpfe auf Resorptionsverschiedenheiten zurückzuführen, indem man annähme, dass für stärkere Krämpfe die Anwesenheit einer entsprechend grösseren Menge Gift in den Reflexcentren nöthig sei, und dass dies nur bei schnellerer Resorption erreicht werde. Hierbei wären freilich auch noch die Ausscheidungsverhältnisse in Betracht zu ziehen.

Ganz ähnlich liegt die Sache bei dem in seiner Wirkung den vorerwähnten Giften sich anschliessenden Pikrotoxin, wenn auch die hierdurch hervorgerufenen Krämpfe keine Reflexkrämpfe sind, sondern auf directer Reizung des ganzen Centralnervensystems beruhen. Versuche mit verschieden temperirten Fröschen hat schon Luchsinger angestellt, und zwar mit dem Resultat, dass zuerst (schon nach wenigen Minuten) der Warmfrosch, dann nach 10 bis 20 Minuten der Kaltfrosch und erst nach 3 Stunden der Eisfrosch in Convulsionen verfielen.

Aehnliche Zeitdifferenzen weisen auch meine Versuche auf. So brachen in einem Experiment beim Warmfrosch die Krämpfe nach $^1/_4$ Stunde, beim Kaltfrosch (15° C.) nach $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden aus. Eis verzögerte das Eintreten derselben noch bedeutend. Diese Versuche, die anfangs ohne Kenntniss der von Luchsinger angestellten gemacht wurden, bestätigen also die von ihm gefundenen Resultate.

Wie gesagt, dürfen wir diese Versuchsreihe wohl den beiden vorigen anschliessen, indem wir vor allem eine verschiedene Resorptionsgeschwindigkeit annehmen. Da im Uebrigen der Verlauf der Vergiftung bei Warmfröschen und Kaltfröschen keine wesentlichen Differenzen bot, scheint ein sonstiger Unterschied in der Wirkung des Giftes nicht vorhanden zu sein.

Schliesslich komme ich zu einer Gruppe von Giften, bei der ich namentlich eine geringere Widerstandsfähigkeit des Warmfrosches annehmen möchte.

Die Erscheinungen verlaufen im Grossen und Ganzen gleich, aber der Warmfrosch erliegt dem Gift, der Kaltfrosch erholt sich wieder.

Zu dieser Gruppe glaube ich folgende Gifte rechnen zu dürfen: Veratrin, Muscarin, Cyankalium, Apomorphin und Nicotin.

Beim Veratrin wandte ich gewöhnlich 0,00025 g an. Während bei 5 nicht erwärmten Fröschen (15 bis 4° C.), die eine solche Injection erhielten, kein letaler Ausgang vorkam, überstand von ebenso vielen Warmfröschen nur einer die Vergiftung, und auch dieser wohl nur, weil er, als bedrohliche Erscheinungen sich einstellten, in stubenwarmes Wasser übergeführt wurde. Er erholte sich langsam im Verlauf einiger Tage.

Bemerkenswerth ist es, dass eine wesentliche Veränderung eines in Veratrinkrämpfen liegenden Frosches von Zimmertemperatur durch Erwärmung oder Abkühlung nicht constatirt wurde. Zu solchen Versuchen wurde ich veranlasst durch eine Beobachtung von Brunton und Cash, die Veratrinmuskelkurve werde durch höhere Grade der Wärme und Kälte normal, nehme aber in gewöhnlicher Temperatur (bei nicht zu kleiner Dosis) ihre Eigenthümlichkeit wieder an. Doch ist es mir, wie oben erwähnt, nicht gelungen, diese am isolirten Muskel gefundenen Ergebnisse auch auf das lebende Thier zu übertragen.

Aehnlich wie beim Veratrin ist das Verhältniss zwischen erwärmtem und nicht erwärmtem (oder gar abgekühltem) Frosch auch beim Muscarin (Dosis ca. 0,005 g). Wie beim Kaltfrosch, liess sich beim Warmfrosch das Sinken des Pulses und der Respiration nachweisen, aber während jene (Zimmertemperaturfrosch sowohl wie Eisfrosch) sich meist wieder erholten, gingen die Warmfrösche unter allmählicher Abnahme der Reflexe zu Grunde.

Beim Cyankalium ist wieder die Reihenfolge des Eintritts der Vergiftungssymptome bemerkenswerth. Bei einer Gabe von 0,005 g zeigte der Warmfrosch fast unmittelbar nach der Vergiftung Herabsetzung der Sensibilität und Motilität, Athem- und Pulsfrequenz nahmen ab, in einzelnen Fällen traten kurz dauernde Zuckungen ein, die ich nicht als Krämpfe bezeichnen möchte, nach einer Stunde war vollkommene Lähmung und Reflexlosigkeit bei meist noch kräftigem Herzschlag zu constatiren, während Kaltfrosch und Eisfrosch noch ganz normal waren. Zwei Stunden später war beim Warmfrosch der Tod eingetreten, der Kaltfrosch zeigte vollkommene motorische Lähmung, die Athmung erfolgte unregelmässig und stossweise, der Puls war schwach; der Eisfrosch dagegen machte noch kräftige Bewegungen und konnte kriechen, zeigte also noch keine Symptome, die auf Cyankaliumwirkung zurückzuführen waren. Nach weiteren 3 Stunden waren beim Kaltfrosch wieder schwache Bewegungen vorhanden, die Athmung regelmässig, der Herzschlag noch matt; beim Eisfrosch schwache, aber deutliche Bewegungen, 12 Stunden später waren beide wieder zur Norm zurückgekehrt. Der Verlauf dieses Falles, dem die anderen ähnelten, ergiebt also erstlich einen schnelleren Eintritt der Symptome beim Warmfrosch und zweitens eine geringere Widerstandsfähigkeit desselben.

Ob der bedeutende Unterschied in der Zeit des Eintritts und der Stärke der Symptome lediglich durch

Respirationsverschiedenheiten zu erklären ist, oder ob eine wesentlich verschiedene Wirkung des Cyankaliums im warmen und kalten Frosch anzunehmen sei, mag dahin gestellt bleiben.

Bemerkenswerth ist auch das Nichteintreten von Krämpfen beim Warmfrosch, wie solche nach Analogie der Warmblüter vielleicht zu erwarten gewesen wären. Hermann spricht sich über diese beim Warmblüter regelmässig eintretenden, beim Frosch ebenso regelmässig fehlenden Krämpfe etwa folgendermassen aus (l. c. p. 294): „Behinderung des respiratorischen Gaswechsels im Gehirn erzeugt bei Warmblütern Krämpfe, bei Kaltblütern nicht. Diese Behinderung kann zu Stande kommen: durch Beeinträchtigung der äusseren Athmung, durch Aufhebung der cerebralen Blutcirculation (Arterienverschluss oder Herzstillstand), endlich durch Behinderung der sogenannten inneren Athmung. Bei der Blausäure ist die erste Möglichkeit ausgeschlossen durch das Bestehenbleiben der Krämpfe trotz künstlicher Respiration, die zweite durch das Bestehenbleiben trotz Vagusdurchschneidung und kräftigen Herzschlags. Es bleibt also nur die dritte Möglichkeit übrig, gegen welche keine Thatsache streitet."

Hermann erklärt sich also die beim Warmblüter eintretenden Krämpfe aus einer „inneren Athmungsbehinderung", da er eine „specifische Verschiedenheit der Elementarwirkung auf Warmblüter und Kaltblüter anzunehmen sich nur im äussersten Nothfalle entschliessen würde." Da nun, wie oben nachgewiesen, die Frösche durch Erwärmung einen Stoffwechsel erhalten, der dem der Warmblüter nicht nachsteht, demnach also auch eine gleich lebhafte „innere Athmung" wohl anzunehmen ist, müsste man (bei dem Fehlen der Krämpfe beim Warmfrosch) vielleicht doch auf eine fundamentale Verschiedenheit in der Wirkungsweise bei Warmblütern und Kaltblütern zurückgreifen.

Während bei der Blausäure zeitliche Unterschiede betreffend den Eintritt der charakteristischen Symptome vorhanden waren, war das bei dem Nicotin nicht der Fall. Hier trat in gleichmässiger Weise beim Warmfrosch wie beim Kaltfrosch gleich nach der Injection (von 0,0005 g) die charakteristische Nicotinstellung ein. Puls- und Respirationsfrequenz nahmen schnell ab, die Bewegungen wurden schwach und zitternd, Convulsionen stellten sich ein, die allmählich, mit gleichzeitiger Abnahme der Reflexe, schwächer wurden. Der einzige Unterschied im Verhalten von Warmfröschen und Kaltfröschen bestand darin, dass jene zu Grunde gingen, während diese sich (trotz der gleich starken Wirkung) wieder erholten. Also ein Beispiel, das entschieden für geringere Widerstandsfähigkeit des erwärmten Frosches zu sprechen scheint.

Aehnliche Resultate ergaben die mit Apomorphin angestellten Versuche.

Durch Apomorphin sollen die quergestreiften Muskeln gelähmt werden und zwar deutlicher beim Frosch als beim Warmblüter. Dieser Unterschied in der Apomorphinwirkung schien sich mir nicht zu wiederholen bei Warmfröschen und Kaltfröschen. Die Symptome waren im Ganzen dieselben. Nur schien mir in einzelnen Fällen der Warmfrosch weniger resistent und erlag leichter der Vergiftung.

Eis wirkte auch beim Apomorphin verzögernd und abschwächend.

Soviel über die Ergebnisse meiner Versuche.

Dieselben lassen sich kurz in folgendem zusammenfassen.

Der erwärmte Frosch verhält sich einer Reihe von Giften gegenüber anders als der nicht erwärmte. Diese Gifte lasssen sich in drei Gruppen bringen.

Bei den Giften der ersten Gruppe (Morphium und Curare) treten beim Warmfrosch die Symptome minder heftig auf, resp. verlieren sich früher wieder.

In die zweite Gruppe sind diejenigen Gifte aufzunehmen, bei denen Verschiedenheiten in der Zeit des Eintritts der Symptome vorhanden sind, Verschiedenheiten, die wahrscheinlich nur auf Resorptionsunterschiede zurückzuführen sind. Hierhin gehören Strychnin, Thebain, Pikrotoxin, auch Cyankalium und Apomorphin.

Bei den Giften der dritten Gruppe tritt eine geringere Widerstandsfähigkeit des Warmfrosches hervor. Zu diesen Giften sind zu rechnen ausser den schon oben erwähnten Apomorphin und Cyankalium noch Muscarin, Veratrin und Nicotin.

Auf die im Anfang gestellte Frage zurückkommend, ob der Frosch durch Erwärmung dem Warmblüter in seinem Verhalten Giften gegenüber ähnlich wird, können wir uns namentlich an den Curare- und Cyankaliumversuch halten, da hier zwischen Warm- und Kaltblütern bedeutendere Unterschiede existiren. Das Verhalten des Curarewarmfrosches zeigt eine Aehnlichkeit mit demjenigen des Warmblüters, das Verhalten des mit Cyankalium vergifteten lässt eine solche vermissen. Es wäre demnach also wohl der Schluss gerechtfertigt, dass die verschiedene Wirkung des Curare bei Warm- und Kaltblütern lediglich durch die Verschiedenheit der Temperatur und der von ihr abhängigen Verhältnisse (Stoffwechsel, Puls- und Athemfrequenz etc.) bedingt wird, während beim Cyankalium, wie oben ausführlicher besprochen ist, eine fundamental verschiedene Einwirkung auf den Körper des Warm- und Kaltblüters anzunehmen ist.

Ich brauche zum Schluss wohl kaum zu bemerken,

dass sich allerdings zur Lösung der gestellten Aufgabe noch manch weiterer Versuch hätte anreihen lassen, und dass auch die gewonnenen Resultate einer weiteren Sicherstellung um so mehr bedürfen, als sie auf einer immerhin kleinen Anzahl von Versuchen basirt sind. Kunde sagt bei seinen Strychnin-Experimenten: „Auch muss man die Frösche, an denen man experimentirt, nicht nach Dutzenden, sondern nach Hunderten zählen", und das hat mit gewissen Einschränkungen noch heute Geltung, wenn wir auch durch Anwendung der Injection an Stelle des von Kunde für seine Versuche benutzten Giftbades wohl sicherere Resultate erzielen. Aber auch so kann die vorliegende Arbeit natürlich nur ein kleiner Beitrag auf diesem noch wenig bearbeiteten Gebiete sein, dessen genauere Erforschung die Arbeit von Jahren in Anspruch nehmen würde.

Eine besondere Schwierigkeit bot noch die Zusammenstellung der Literatur, die sich aus zahlreichen zerstreuten Notizen und Abhandlungen zusammensetzt. Ich muss auch hier um Nachsicht bitten, da sich gewiss manche Lücken herausstellen werden.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. O. Nasse für seine vielfache Anregung und freundliche Unterstützung bei vorstehender, im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie ausgeführten Arbeit, sowie seinem Assistenten Herrn Dr. Stahl für das derselben entgegengebrachte Interesse meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Ackermann, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. II, p. 359. 1866.
2. Afanassiew, Med. Centralbl. 1877, p. 628.
3. Archangelsky, Militairärztl. Journal. St. Petersbg. 1873. Februarheft. cit. Hofmann und Schwalbe, Jahresber. An. u Phys. Bd. II, p. 555. 1873.

4. Bernard, Leçons sur la phys. et. path. du syst. nerv. II, p. 12. Paris. 1858.
5. Bidder, Arch. f. An. u. Phys. 1868, p. 568.
6. Brunton und Cash, Med. Centralbl. Bd. XXI, p. 81. 1883.
7. Colasanti, Pflügers Arch. Bd. XIV, p. 92. 1877.
8. Coleman und Mc Kendrick, Journ. of anat. and phys. Bd. XIX, p. 335.
9. Cyon, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt i. Leipzig. 1866, p. 77.
10. Eckhard, C., Eckhards Beitr. z. An. u. Phys. Bd. IX, p. 1. 1881.
11. Eckhard, F., Eckhards Beitr. z. An. u. Phys. Bd. VIII, p. 133. 1879.
12. Edwards, Infuence des agents phys. sur la vie, p. 200—206. cit. v. Finkler, Pflügers Arch. Bd. XV. p. 631. 1877.
13. Falck, F. A., Pflügers Arch. Bd. XXXIV, p. 530. 1884.
14. Fick, A., Pflügers Arch. Bd. V, p. 38. 1872.
15. Finkler, Pflügers Arch. Bd. XV, p. 603. 1877.
16. Fränkel, Grundriss der Bakterienkunde. Berlin. 1888.
17. Frentzel, Pflügers Arch. Bd. XXXVI, p. 458, 1885.
18. Guillebeau und Luchsinger, Pflügers Arch. Bd. XXVIII, p. 1. 1882.
19. Goldstein, Ueber Wärmedyspnoe. Inaug.-Diss. Würzbg. 1871.
20. Grützner, Pflügers Arch. Bd. XVII, p. 215. 1878.
21. Heinzmannn, Pflügers Arch. Bd. VI, p. 222. 1872.
22. Hermann, Lehrbuch der exp. Toxicologie. Berlin. 1874.
23. Hess und Luchsinger, Pflügers Arch. Bd. XXXV, p. 174. 1885.
24. Hoppe, Arch. f. path. An. u. Phys. Bd. XI, p. 453. 1875.
25a. Horvath, Verhandl. d. phys. med. Ges. i. Würzbg. N.F. Bd. IV, p. 12. 1854.
25b. idem, eod. loc. Bd. XV, p. 187.
25c. idem, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871, p. 531.
25d. idem, Pflügers Arch. Bd. XII, p. 278. 1876.
26. Jacoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII, p. 119. 1890.
27. Israel, Arch. f. An. u. Phys. 1877, p. 443.
28. Kühne, Unters. üb. d. Protoplasma u. d. Contr. Leipz. 1864. p. 3.
29a. Kunde, Verhandl. d. phys.-med. Ges. i. Würzbg. Bd. VIII. p. 175. 1858.
29b. idem, Virchows Arch. Bd. XVIII, p. 357. 1860.
30. Leichtenstern, Zeitschr. f. Biologie. Bd. VII, p. 223. 1871.
31. Liebermeister, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. I, p. 298, 461, 543. 1865.
32. Loew, Pflügers Arch. Bd. XL, p. 437. 1887.
33a. Lubarsch, Fortschr. d. Med. 1890, Februarheft Nr. 3.
33b. idem, eod. loc. Septemberheft Nr. 17.
34. Luchsinger, Pflügers Arch. Bd. XVI, p. 510. 1878.

35. Metschnikoff, Virchows Arch. Bd. LXXXXVII, p. 518. 1884.
36. Nasse, H., R. Wagners Handwörterbuch d. Physiol. Bd. IV, p. 96. 1853.
37. Nikolski und Dogiel, Pflügers Arch. Bd. XLVII, p. 68. 1890.
38. Obernier, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866, p. 180.
39. Pauschinger, Arch. f. An. u. Phys. 1878, p. 401.
40. Petruschky, Ziegler und Nauwerck, Beitr. z. path. An. u. allg. Path. Bd. III, p. 357. 1888.
41a. Pflüger, Pflügers Arch. Bd. XII, p. 333. 1876.
41b. idem, eod. loc. Bd. XIV, p. 73. 1877.
41c. idem, eod. loc. Bd. XVIII, p. 247. 1872.
42. Richardson, Med. Times and Gaz. 1867. I.
43. Richet, Arch. de. phys. 4 sér. I, p. 193. cit. Virchow und Hirsch, Jahresber. f. An. u. Phys. 1888. p. 182.
44. Richter, Zeitschr. f. rat. Med. (3) Bd. XVIII, p. 76.
45. Riegel, Pflügers Arch. Bd. V, p. 629. 1872.
46. Ringer, Journ. of phys. Bd. III, p. 115. 1881.
47. Saikowsky, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1865, p. 771.
48. Schelske, Ueber d. Veränd. d. Erregbark. durch Wärme. Heidelbg. 1860.
49. Schulz, H. Pflügers Arch. Bd. XIV, p. 78. 1877.
50. von Sobieranski, Arch. f. An. u. Phys. 1890, p. 244.
51. Spallanzani, Mem. sur l resp. trad. p. Senebier. 1803.
52. Tarchanoff, Bulletin de l'ac. d. sc. d. St. Petersbg. Bd. XVI. 1870. cit. Hermann, Handb. der Phys. Bd. II, Th. 2, p. 43. 1874.
53. De Varigny, Centralbl. f. Physiol. I, p. 173. 1877.
54. Voswinkel, Fortschritte der Medicin. 1890, Nr. 1.
55a. Walther, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, p. 201.
55b. idem, Müllers Arch. 1865, p. 25.
55c. idem, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866, p. 256.
55d. idem, eod. loc. 1867, p. 385.
56. Wegner, Arch. f. klin. Chir. Bd. XX, p. 51. 1876.
57. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII, p. 247. 1877.
58. Wundt, Unters. z. Mech. d. Nerven u. Nervencentr. Abth. II, p. 59. Stuttgart. 1876.